

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1955

460^{n°}

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

LE PORS Joseph

né le 14 Juillet 1926

PLOUGUERNEAU (Finistère)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1955

DE L'INTERET DE LA VITAMINE B 12

EN CHIRURGIE

Président: Monsieur le Professeur SENEQUE

F A C U L T E D E M E D E C I N E D E P A R I S

Année 1955

N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

L E P O R S Joseph

né le 14 Juillet 1926

à PLOUGUERNEAU (Finistère)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1955

DE L'INTERET DE LA VITAMINE B 12

EN CHIRURGIE

Président: Monsieur le Professeur SENEQUE



DOYEN HONORAIRE

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES:

MM. Baudouin, Brindeau, Cadenat, Carnot, Chabrol, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Gougerot (H), Guillain, Harvier, Laubry, Lemaitre, Lemierre, Lhermitte, Lian, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mulon, Olivier (E), Ombrédanne, Sannié, Sézary, Tanon.

DOYEN..... Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSUR..... Jean VERNE

I. - PROFESSEURS

MM.

Anatomie.....	CORDIER (G)
Anatomie pathologique.....	DELARUE (A)
Bactériologie.....	GASTINEL (P)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports.....	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale.....	VERNE (J)
Cancérologie médicale et sociale.....	HUGUENIN (R)
Carcinologie.....	OBERLING (C)
Chimie médicale.....	N...
	(Hôtel Dieu..... BROcq (P)
Cliniques chirurgicales.....	(Broussais..... DE GAUDART-D'ALLAINES (F)
	(Salpêtrière..... MONDOR (H)
	(Cochin..... QUENU (J)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopé- dique.....	MERLE D'AUBIGNE (R)
Clinique de cardiologie.....	DONZELOT (E)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie.....	FEVRE (M)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire.....	MONOD (R)
Clinique de la tuberculose.....	BERNARD (E)
Clinique de neuro-chirurgie.....	PETIT-DUTAILLIS (D)
Clinique de puériculture.....	LELONG (M)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	DEGOS (R)
Clinique des maladies du sang.....	CHEVALLIER (P)
Clinique des maladies du système nerveux.....	ALAJOUANINE (T)
Clinique des maladies des enfants.....	DEBRE (R)
Clinique des maladies infectieuses.....	MOLLARET (P)

Clinique des maladies mentales et de l'encé- phale.....	DELAY (J)
Clinique gynécologique.....	FUNCK-BRENTANO (P)
(Hôtel-Dieu.....	BENARD (H)
(Bichat.....	LAROCHE (G)
Cliniques médicales.....	(Cochin..... MOREAU (R)
(Broussais.....	DE GENNES (L)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique.....	JUSTIN BESANÇON (L)
Clinique médicale propédeutique.....	PASTEUR VALLERY-RADOT (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition.....	BOULIN (R)
(Tarnier)	LANTUEJOUL (P)
Cliniques obstétricales.....	(Baudelocque..... LEVY-SOLAL (E)
(Port-Royal.....	LACOMME (M)
Clinique ophtalmologique.....	VELTER (E)
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	AUBIN (A)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel).....	RICHTT (C)
Clinique psychiatrique infantile.....	HEUYER (C)
Clinique rhumatologique et sociale.....	COSTE (F)
Clinique stomatologique.....	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	SENEQUE (J)
Clinique thérapeutique médicale.....	LEMAIRE (A)
Clinique urologique.....	FEY (B)
Embryologie.....	GIROUD (A)
Génétique.....	LAMY (M)
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	MOUQUIN (M)
Histologie.....	CHAMPY (C)
Hygiène et clinique de la première enfance.....	CATHALA (J)
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON (C)
Médecine du travail.....	DESOILLE (H)
Médecine légale.....	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale.....	MENEGAUX (G)
Pathologie exotique.....	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée.....	LENEGRE (J)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (Chaire à titre personnel).....	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale.....	BARIETY (M)
Pathologie et thérapeutique générales.....	GARCIN (J)
Pédiatrie Sociale.....	MARIE (J)
Pharmacologie et matière médicale.....	HAZARD (R)
Physico-chimie médicale (Chaire à titre person- nel).....	DOGNON (A)
Physiologie.....	BINET (L)
Physique médicale.....	STROHL (A)
Radiologie médicale.....	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale.....	MOULONGUET (P)
Thérapeutique.....	TURPIN (R)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553821_0010

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES.

MM.

Anatomie.....	(DEBEYRE (J) (DELMAS (A) Pr. (N... s. ch. (GAUTHIER-VILLARS	(HUGUIER (J) (LAURENCE (G) (LEGER (L) (LORTAT-JACOB (J) (OLIVIER (Cl.)
Anatomie patholo- gique.....	(Melle P. Pr.s.ch. (BUSSER (F) (GOUYGOU (C) (FASQUELLE (R) (NEVOT (A)	Pathologie chirurgicale... (PADOVANI (P) (POILLEUX (M) (ROUX (T) (RUDLER (J-C) (VERNE (J.M)
Bactériologie.....		
Biologie médicale.....	BOURLIERE (F) (ETTORI (J) Pr.s.ch.	Pathologie expérimentale..... N.... (BERNARD (J) (BOUDIN (G) (CASTAIGNE (P) (CONTE (M) (DECOURT (J) (DOMART (A) (DREYFUS (Gilbert) (FAUVERT (R)
Chimie médicale....	(JAYLE (M.F) Pr.s.ch. (SCHAPIRA (G)	
Dermato-Syphiligraphie.....	DUPERRAT (F) (BULLIARD (H) Pr.s.ch.	
Histologie.....	(COUJARD (R) (N...	
Hydrologie.....	DEBRAY (C) (BOYER (J)	Pathologie médicale..... (HAMBURGER (J) (KOURILSKY (R) (LAMOTTE (M) (LAROCHÉ (C) (MILLIEZ (P) (PEQUIGNOT (H) (PERRAULT (M) (RAMBERT (P) (THIEFFRY (St.) (TURIAF (J) (JOSEPH (R)
Hygiène.....	(DEPARIS (M)	Pédiatrie..... (LAPLANE (R) (N...
Médecine légale et du travail.....	(DEROBERT (L) (GAULTIER (M) (HADENGUE (A)	(LEVY (Mle J) Pr.s.c. Pharmacologie..... (CHEYMOL (J.H) Pr. s.ch. (BARGETON (D) Pr.s.
Neurochirurgie.....	DAVID (M)	
Neurologie.....	SEZE (S.de) (GRASSET (J) (LEPAGE (F) (MAYER (M) (MERGER (R) (MORIN (P) (RAVINA (J) (VARANGOT (J)	Physiologie..... (ch. (PARROT (J.L)
Obstétrique.....		
Ophthalmologie.....	(OFFRET (G) (DESVIGNES (P)	
Orthopédie.....	JUDET (R) (HALPHEN (E) Pr.s.c. (AUBRY (M)	
Oto-rhino-laryn- gologie.....	(MADURO (R)	Physique médicale..... (DJOURNO (A) Pr.s.c. Pneumo-Phtisiologie..... (GOUGEROT (L) (KREIS (B) Psychiatrie..... (BARUK (H) Psychiatrie infantile..... (MICHAUX (L) Stomatologie..... (CERNEA (P) (CHAPUT (Mme A)
Parasitologie.....	(BRUMPT (L) (CHABAUD (A)	
Pathologie chirur- gicale.....	(ABOULKER (P) (BAUMANN (J) (GOSSET (J)	Thérapeutique..... PERRAULT chargé de l'enseignement Urologie..... (KUSS (R)

III. - PROFESSEURS HONORAIRES et AGREGES

RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

III. BRINDEAU (A) (Obstétrique), GATELLIER (J) (Clinique chirurgicale)
LE LORIER (V) (Obstétrique), VAUDESCAL (R) (Obstétrique)

IV. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

III.

III.

	(AIELINE (A)	Clinique médicale....	(HAGUENAU (M) Pr.sch.
Clinique chirurgicale.	(GATEL (J)		(MARCHAL (G)
	(SICARD (A)		(SOULIE (E)
	(BROUET (G)	Clinique obstétricale.....	ECALLE (G)
Clinique médicale.....	(CACHERA (R)	Clinique ophtalmologique....	RENARD (G)
		Clinique urologique.....	COUVELAIRE (R)

III.

Secrétaire général de la Faculté..... MOREL (J)
Secrétaire..... Melle CHAINTREUIL (G)

Conservateur, chargé de la direction..... Docteur HAHN (A)
Conservateur..... Melle GOICHON

Bibliothécaires..... (Melles DUMAITRE (P), LE NOIR (G)
(METIN (F), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

faible témoignage de
ma reconnaissance.

A MES BEAUX-PARENTS

avec toute mon affection.

A MA FETITE

A MA BELLE-SOEUR

A MES BEAUX-FRERES

AU DOCTEUR TOUBOULIC

A MON AMI LE DOCTEUR PAUL DELALANDE

A MA FAMILLE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SENEQUE

qui nous fait l'honneur
de présider notre thèse.

A MES MAITRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ B.O. GUIHENEUC

qui tout au long de mon
internat m'a prodigué son
enseignement, m'a guidé
avec constance et clairvoyance
et m'a inspiré ce travail.
Toute ma respectueuse reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAMACHE

Directeur de l'Ecole de Médecine
de Rennes.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LE GAL LA SALLE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SAMBRON

MONSIEUR LE PROFESSEUR LE GAC

I N T R O D U C T I O N

En 1948, la découverte de la vitamine B 12 a considérablement enrichi le domaine de la thérapeutique vitaminique. Motivée par la recherche d'un traitement spécifique de l'anémie d'Addison Biermer, cette découverte a vite débordé son champ d'action initial et s'est montrée être du plus grand intérêt dans un grand nombre d'affections tant médicales que chirurgicales.

Les différents travaux aboutirent à l'isolement, à l'état pur d'un "facteur antipernicieux", mais il fut obtenu en quantité minime et à un prix de revient extrêmement élevé. Par la suite, la possibilité de disposer de grandes quantités de vitamine incita à l'utiliser dans toute une série d'affections offrant certaines analogies, soit clinique, soit physio-pathologique avec les syndromes proprement carentiels, puis dans les affections où on ne pouvait logiquement retenir cette notion de carence. Une notion capitale fut alors acquise: à côté des maladies par carence, réagissant électivement à l'administration de doses minimales de la vitamine correspondante existent de nombreuses affections dans lesquelles cette vitamine a une action curatrice à la condition d'être donnée en quantité beaucoup plus considérable. Tout se passe donc comme si les corps à activité vitaminique possédaient une grande étendue d'action concernant les processus métaboliques de l'organisme, et nous voyons apparaître là, de façon particulièrement évidente, la notion d'action "substitutive" qui a une telle importance dans les études pharmacodynamiques modernes. En effet, dans ces conditions, les vitamines interviennent dans des réactions auxquelles elles ne participent pas directement lors de l'utilisation normale.

On pourrait multiplier les exemples d'utilisation des vitamines en dehors de leur champ restreint d'activité spécifique anticarentielle. Citons simplement un cas particulièrement instructif car il met bien en évidence la notion d'activités multiples des vitamines: la vitamine antipellagreuse, en dehors de son action anticarentielle, s'avère être un agent médicamenteux actif dans certains retards de croissance, dans les troubles occasionnés par les rayons X et, à doses considérables, possède expérimentalement une action antibiotique sur le bacille tuberculeux comme l'a montré Chorine il y a dix ans. Ce simple exemple, auquel on pourrait ajouter tant d'autres, montre bien les différences de posologie suivant l'effet cherché. Alors que des doses minimales suffisent souvent à prévenir ou à guérir la maladie carentielle, il faut avoir recours à un apport dix ou même cent fois plus élevé pour obtenir une action thérapeutique dans des syndromes très variés où la notion de carence ne peut être retenue. Ces études déjà très avancées pour les vitamines de connaissance relativement ancienne débutent seulement pour la dernière venue: la vitamine B 12.

Lorsque celle-ci fut isolée, seule l'action antipernicieuse fut envisagée et la vitamine se montra active à des doses minimales. Puis on assista à une augmentation progressive des doses. Au fur et à mesure de cette évolution on constata que non seulement son action antipernicieuse devenait plus puissante mais encore qu'elle était douée de propriétés différentes qui incitèrent nombre d'auteurs à l'employer dans des affections n'ayant pratiquement aucun rapport avec l'emploi initial.

En étudiant ces nouvelles propriétés on ne peut manquer de constater qu'elles sont d'un très grand intérêt dans le domaine chirurgical. Ce sont tout particulièrement:

1°) Propriétés hématologiques en dehors de la maladie de Biermer

2°) Propriétés métaboliques:

a) anabolisme protidique

b) facteur lipotrope

3°) Propriétés eutrophiques dans le domaine neurologique: en particulier au cours des accidents aigus de l'éthylisme chronique: delirium tremens.

La simple énumération de ces quelques propriétés met en évidence l'intérêt qu'une telle vitamine peut avoir pour le chirurgien et en particulier chez une certaine catégorie de malades chirurgicaux malheureusement nombreux dans notre région: les alcooliques.

Nous étudierons successivement ces trois groupes de propriétés, après avoir fait l'historique de la découverte de la vitamine B 12 et l'étude de ses propriétés physico-chimiques.

même temps découvrit que l'activité antipernicieuse des extraits hépatiques était proportionnelle à sa richesse en "A.P.F.". C'est en utilisant ce test avec esprit critique que Rickes est arrivé à des résultats analogues à Smith et Parker et leurs publications eurent lieu presque simultanément en Avril et Juin 1948.

Telle est en résumé l'histoire de la découverte de la vitamine B 12. Celle-ci s'est montrée active d'emblée à des doses presque "homéopathiques" comme disait Cheymol. Mais, malgré cette activité extraordinaire, les premières applications furent rendues difficiles par les faibles quantités dont on pouvait disposer: en effet, il fallait une tonne de foie pour obtenir 25 milligrammes de cyanocobalamine pure. Aussi rechercha-t-on à obtenir ce produit à des conditions plus avantageuses et c'est encore grâce au test du "L.L.D." de Mary Shorb que l'on arriva à ce résultat. En effet, ce test appliqué à un certain nombre de produits biologiques permit de distinguer parmi ceux-ci ceux qui contenaient de la vitamine B 12. C'est ainsi que le jus de culture de streptomyces griseus se montra relativement riche en cette vitamine. Cette découverte fut particulièrement intéressante car de ce fait la vitamine B 12 devenait un sous-produit de la fabrication de la streptomycine.

PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

D'abord isolée sous l'aspect d'un corps amorphe elle fut obtenue par la suite sous forme d'aiguilles cristallines de coloration rouge foncé, coloration qui serait due pour certains à la présence de cobalt dans la molécule, fait nié par d'autres.

Propriétés physiques

C'est une substance relativement thermostable. Elle résiste pendant 20 minutes à 120° et son point de fusion est aux environs de 300°. Elle est sensible à la lumière du jour et après un certain temps d'exposition elle prend une coloration orange avec de notables modifications chromatographiques et une perte sensible de son activité physiologique. Elle est hygroscopique: laissée à l'air libre après déshydratation elle absorbe environ 12 % de son poids d'eau. Conservée dans du sérum physiologique stérile, au bout d'un an, elle ne semble avoir perdu aucune de ses propriétés. Mais, par contre, en milieu acide ou alcalin elle devient inactive. Elle présente une incompatibilité importante à connaître au point de vue clinique: dans un mélange de 10 milligrammes d'acide ascorbique pour 15 microgrammes de vitamine B 12, cette dernière perd la moitié de son activité en 24 h. Elle est soluble dans l'eau, 1,2 % à 25° en donnant une solution de pH neutre; elle est peu soluble dans l'alcool et elle est insoluble dans le chloroforme et dans l'éther. En solution aqueuse, la vitamine B 12 présente un pouvoir rotatoire:

$$(\alpha)_{6563}^{23} = -59^{\circ} (\pm 9^{\circ})$$

et un spectre d'absorption indépendant du pH avec les maximums suivants:

A ₁	2780 Å ± 10
A ₂	3610 Å ± 10
A ₃	5480 Å ± 40

Le rapport entre les densités optiques des deux derniers maximums (A₂ - A₃) doit être compris entre 2,83 et 3,45.

Constitution

A la lumière des connaissances actuelles, la vitamine B 12 est considérée comme étant constituée par un hétéroside, lié par une valence de coordination à un complexe cyano-cobaltique vraisemblablement de nature porphyrique. L'hétéroside lui-même comprendrait:

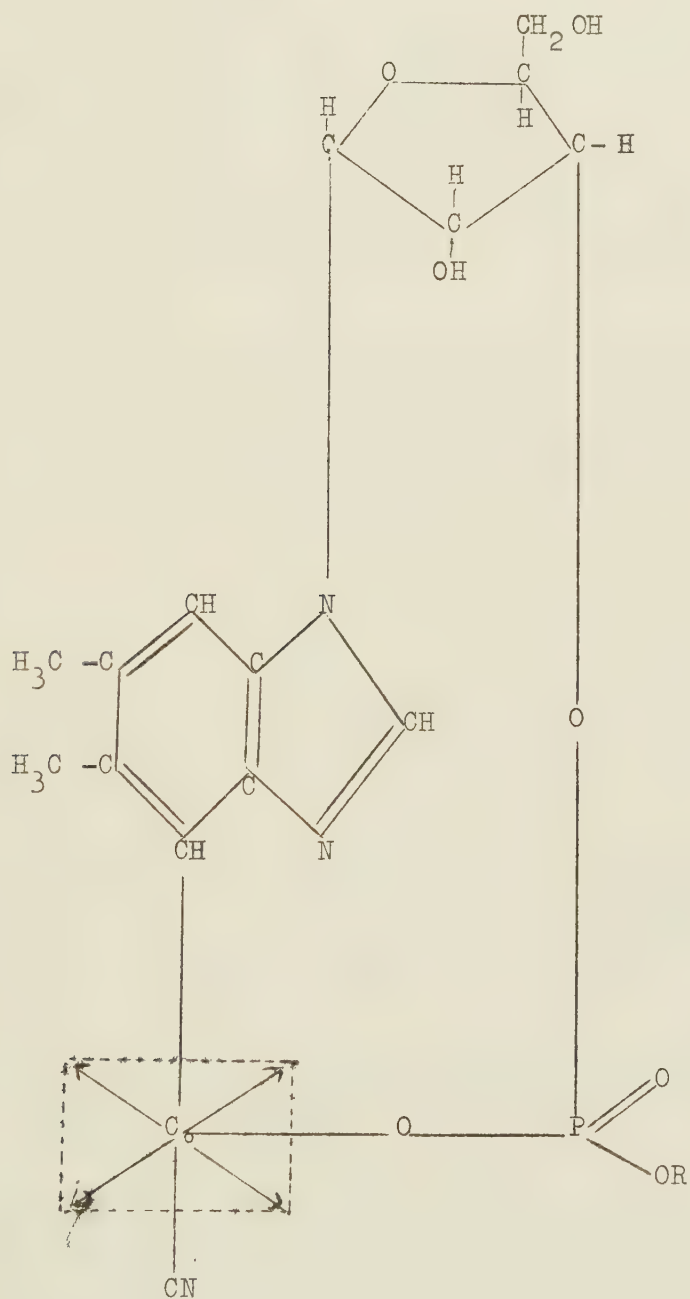
- une molécule de diméthyl-5,6 benzimidazol,
- une molécule de d-ribofuranose,
- une molécule d'acide phosphorique.

La caractérisation de l'hétéroside fut obtenue par analyse chromatographique sur papier et spectrophotométrique dans l'ultra-violet des dérivés d'hydrolyse acide de la vitamine B 12 et complétée par la synthèse d'un grand nombre de dérivés du benzimidazole.

La structure du complexe cyano-cobaltique est actuellement beaucoup moins connue. La vitamine B 12 possède la propriété de se combiner avec l'acide cyanhydrique des hémamines. Ceci permet de penser à l'existence possible d'un complexe porphyrique dans lequel le cobalt remplacerait le fer.

La nature de la liaison des deux parties de la molécule a pu être déterminée par l'étude des conditions d'hydrolyse et des variations du spectre d'absorption ultra-violet, en fonction du pH. Les phénomènes observés justifient une liaison de coordination entre un des atomes du noyau benzimidazole et le cobalt. Une autre liaison est faite par l'intermédiaire de l'acide phosphorique et peut-être aussi de l'amino-1 propanol-2 rencontré également dans les produits d'hydrolyse.

On lui attribue la formule suivante:



C_{61-64} H_{86-92} N_{14} O_{13} P C_6

P.M. = 1300 environ

Préparation

La vitamine B 12, primitivement obtenue à partir du foie, peut être également extraite de nombre de produits: Excréments des herbivores, farine de poissons, et surtout dans certains produits de fermentation. En effet, à l'heure actuelle la vitamine B 12 employée est produite par voie fermentaire. Elle est devenue un sous-produit des préparations des antibiotiques dérivant des cultures de champignons microscopiques, et tout particulièrement de la culture de streptomyces griseus, streptomyces aureofaciens, streptomyces fradiae. A noter que l'adjonction de cobalt (quelques parties par millions), de diamino-1, 2 diméthyl-4,5 benzene au milieu de culture augmente le rendement en vitamine sans nuire à l'obtention de l'antibiotique.

L'isolement, à partir des moûts de fermentation, se fait par fixation sur charbon actif ou autres substances adsorbantes, éluations, extractions par solvants, chromatographie et précipitations fractionnées. Le produit brut obtenu est finalement purifié par cristallisation dans l'acétone aqueuse.

Dosages

1°) Méthodes chimiques

Boxer isole quantitativement le diméthylbenzimidazole formé par hydrolyse prolongée et le transforme en divers composés colorés ou fluorescents.

Le même auteur a proposé également de libérer le cyanure contenu dans la molécule de la vitamine B 12 en opérant en milieu faiblement acide sous une forte radiation. L'acide cyanhydrique est alors entraîné par un courant d'azote dans une solution de soude où on le dose selon la méthode colorimétrique d'Epstein.

La méthode proposée par le Codex est une méthode spectrophotométrique, basée sur le pouvoir absorbant de la vitamine.

2°) Méthodes biologiques

Les plus couramment employées sont celles par dilution en milieu liquide ou par diffusion. La réponse du micro-organisme pour une dose donnée de vitamine B 12 se fait soit par simple mesure turbidimétrique, soit par le dosage acidimétrique de l'acide lactique formé dans le milieu sous l'influence du micro-organisme soit enfin par la mesure du diamètre d'une auréole de croissance.

Les principaux micro-organismes utilisés sont:

- Lactobacillus lactis Dorner (Mary Shorb)
- Lactobacillus leichmannii
- Escherichia coli

On a proposé également une algue flagellée: euglena gracilis qui répond d'une façon plus spécifique à la vitamine B 12.

La méthode proposée par le Codex est une méthode par diffusion basée sur la croissance d'une souche d'Escherichia coli. Elle est effectivement plus simple que les méthodes employant le L.L.D. ou le lactobacillus Leishmannii.

Présence dans l'organisme

La teneur des organes en vitamine B 12, calculée chez le rat, a donné les chiffres suivants exprimés en microgrammes par gramme:

- rein..... 0,17
- coeur..... 0,07
- foie..... 0,08
- intestin..... 0,04

Chez l'homme la répartition et les taux semblent différents et Chevallier estime la réserve hépatique d'un sujet normal à 1500 microgrammes, celle du rein à 200 microgrammes et celle des muscles à plusieurs milliers de microgrammes.

En dehors de l'apport alimentaire la synthèse de la vitamine B 12 se fait dans le tractus digestif, grâce à la flore microbienne. La teneur de l'intestin en vitamine B 12 augmente nettement en-delà de la valvule iléo-caecale.

Toxicité

Avec l'emploi des doses fortes de vitamine B 12 s'est posée une question préjudiciable: celle de la toxicité de cette vitamine et les dangers possibles de l'hypervitaminose. Il n'en est rien, et les résultats de laboratoire prouvant l'innocuité de la vitamine B 12 ont été confirmés par la clinique:

Au laboratoire Winter et Mushette ont administré des doses allant jusqu'à 1600 milligrammes par kilo de poids chez la souris sans obtenir une seule manifestation toxique et l'étude anatomo-pathologique des animaux sacrifiés a montré l'intégrité de tous les organes.

En clinique la pratique des tests cutanés a montré que les sujets sensibilisés aux extraits hépatiques ne présentaient aucune réaction d'intolérance à la vitamine B 12. Les auteurs qui ont publié sur l'utilisation des hautes doses de vitamine B12 sont unanimes à reconnaître qu'ils n'ont pu relever aucune espèce de toxicité.

Personnellement après l'emploi de vitamine B 12 à hautes doses (de 1000 à 5000 microgrammes par 24 heures), par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, nous n'avons jamais constaté le moindre incident ou la moindre intolérance.

I. - PROPRIETES HEMATOLOGIQUES EN DEHORS DE L'ANEMIE DE BIERMER

Après avoir transformé le pronostic de la maladie de Biermer nombre d'auteurs ont essayé la vitamine B 12 d'abord dans les anémies hyperchromes non Biermériennes puis dans les anémies banales soit post-infectieuses, soit post-hémorragiques, soit dans les anémies protéinoprives.

Or, rapidement les résultats furent encourageants. En 1950 P. Harvier, R. Claisse et Karamantan rapportaient à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris une très belle observation sur le résultat spectaculaire de la vitamine B 12 dans un cas de syndrome neuro-anémique non Biermérien post-hémorragique:

Un malade de 65 ans est hospitalisé le 15 Mai 1950. Sa pâleur est intense, son amaigrissement profond et il est incapable de se mouvoir et même d'exécuter les mouvements les plus courants. L'examen complet met en évidence un syndrome neuro-anémique avec d'énormes troubles de la sensibilité profonde. Le nombre de globules rouges est de 2.000.000, la formule sanguine et le myélogramme permettent d'éliminer l'anémie de Biermer. Par ailleurs, le chimisme gastrique est normal mais une radiographie de cet organe montre une image très spéciale de gastrite qu'un examen gastroscopique précise: gastrite intense, diffuse, ulcéreuse, oedémateuse et hémorragique ayant entraîné du mélaena.

L'intérêt de cette observation est la guérison spectaculaire de ce syndrome neuro-anémique très intense non Biermérien par la vitamine B 12. Du 19 au 28 Juin on injecte journellement 30 microgrammes de vitamine B 12. Dès la deuxième injection, ataxie et pâleur diminuent et à la troisième injection les troubles sensitifs régressent. A ce traitement on joint trois transfusions de 300 cc. Le 15 Juin les hématies sont au nombre de 4.800.000, l'hémoglobine est à 85 %, la valeur globulaire à 0,95 % et les leucocytes à 8.000. Le 17 Juin le malade euphorique mange bien, se rase facilement. Les troubles de la sensibilité profonde, l'ataxie, l'hypotonie musculaire, l'astérognosie ont totalement disparu. Seule persiste l'abolition des réflexes achilléens et rotuliens. La dose totale de vitamine B 12 a été de 480 microgrammes et le professeur Lemierre conclut: "Ce qui fait le grand intérêt de l'observation de Mr Claisse, où il s'agissait d'une anémie aiguë post-hémorragique, c'est qu'avant toute transfusion l'administration de vitamine B 12 a été suivie d'une rétrocession spectaculaire des symptômes neurologiques".

De même Conway en 1951 avait obtenu des résultats excellents avec cette thérapeutique dans une anémie gastroprive et Monsus soulignait que les résultats rapportés par cet auteur et par d'autres sont susceptibles d'être améliorés par la vitaminothérapie à haute dose.

La même année, Odier dans "Les Journées de Thérapeutique Clinique de Genève", insiste sur le fait que la vitamine B 12 agit directement sur l'hématopoïèse médullaire en stimulant la maturation des érythrocytes normaux. Elle intervient dans la synthèse des acides nucléiques en stimulant la bio-synthèse des purines et de la thymine.

Déjà la preuve était faite de l'efficacité de cette vitamine en dehors de l'anémie de Biermer et ceci avec des doses qui aujourd'hui paraissent minimes. Or, si ce problème d'anémie se pose différemment pour le chirurgien et le médecin, il n'en est pas moins fréquent et moins important, et Monsus disait: "On peut prévoir que les chirurgiens ne tarderont pas à suivre les hématologues, neurologues et rhumatologues dans la prescription courante de 1000 microgrammes de vitamine B 12, qui réalisera une thérapeutique efficace, rapide et facile des anémies chirurgicales quelles qu'elles soient".

Très récemment, Juvet, Mallarmé et Hartmann signalent, chez des sujets ayant subi une gastrectomie totale cinq à six ans auparavant, l'apparition d'un syndrome Biermérien qu'ils traitèrent avec succès par de fortes doses de vitamine B 12. Ils expliquent le caractère tardif des troubles de carence secondaire à l'intervention par le fait qu'il faut plusieurs années pour épuiser le stock vitaminique de l'organisme.

Certes, la vitamine B 12 ne saurait remplacer la transfusion sanguine au cours des anémies aiguës chirurgicales où cette dernière thérapeutique donne des résultats remarquables, mais néanmoins elle la complète avantageusement. En effet, la transfusion n'est que substitutive donnant en quelque sorte un sursis à l'organisme qui doit réparer lui-même ses pertes globulaires. C'est là que cette vitamine rendra les plus grands services en stimulant directement l'érythropoïèse; c'est ce que soulignait Debray en faisant remarquer qu'il était important de réparer rapidement les anémies consécutives aux hémorragies. En particulier dans le cadre des hémorragies minimes et répétées il attire l'attention sur le ralentissement de la sécrétion gastrique, cette hypochlorhydrie gênant à son tour la réparation de l'anémie. Ceci souligne toute l'importance non seulement de la compensation immédiate, mais malheureusement temporaire, de la spolia-tion sanguine par un nouvel apport, mais aussi la stimulation des organes érythropoïétiques permettant la reconstitution du potentiel globulaire.

La double notion, d'une part, de la nécessité de réparer la déperdition sanguine, notion ancienne et remise à l'honneur par Debray, d'autre part les résultats favorables obtenus grâce à la vitamine B 12, a fait que celle-ci a été largement et rapidement employée et avec des résultats d'autant plus favorables semble-t-il que la dose a été plus élevée.

Ainsi en 1954 Bilsky, Pasquier et Garnier dans une revue générale sur la vitamine B 12 à haute dose indiquaient que cette thérapeutique "rend d'appréciables services dans toutes les anémies sévères, qu'elles soient post-hémorragiques ou secondaires à des maladies infectieuses ou à un défaut protidique".

Personnellement nous avons obtenu des résultats très encourageants dans quelques cas d'anémies sévères, soit post-infectieuses, soit post-hémorragiques ou protéinoprives, trois variétés particulièrement fréquentes dans le domaine chirurgical.

Observations

1°) Monsieur W... âgé de 19 ans
Militaire entré le 17 Avril 1954 à l'hôpital militaire de Rennes.

Etat à l'entrée:

Malade très fatigué, fébrile, suppurant, blessé par un obus deux mois auparavant.

Il s'agit d'un polytraumatisé ayant subi une amputation au tiers supérieur de la jambe gauche, présentant au niveau de la face antérieure de la cuisse du même côté une plaie importante infectée mettant à nu une grande partie du muscle quadricipital. Par ailleurs il présente une plaie de la fesse du même côté, une plaie profonde de la face antérieure de la jambe droite, une plaie du cou de pied très profonde et une plaie du bord interne du pied droit, toutes ces plaies suppurant abondamment malgré les hautes doses d'antibiotiques administrées au malade.

- Le 17 Avril 1954 l'hémogramme montre:

globules rouges: 2.660.000
hémoglobine: 80 %
valeur globulaire: 1,53
globules blancs: 19.600 avec une formule de suppuration

Traitement: Chloramphénicol 1,5 par 24 h.
2 flacons de plasma sec
Morphine: 1 cg.

- Le 27 Avril 1954 l'hémogramme montre:

globules rouges: 3.250.000
hémoglobine: 95 %
valeur globulaire: 1,42
globules blancs: 20.000

Entre le 27 Avril et le 10 Mai le blessé reçoit outre les antibiotiques, le régime hyperprotidique, deux transfusions sanguines de 500 cc.

- Le 10 Mai 1954 l'hémogramme montre:

globules rouges: 3.190.000
 hémoglobine: 90 %
 valeur globulaire: 1,45
 globules blancs: 18.900

A partir de ce moment le malade reçoit en plus du traitement antérieur 2.000 microgrammes de vitamine B 12 par 24 h. Au bout de deux jours on note une amélioration importante de l'état général du malade et en particulier une reprise de l'appétit.

- Le 17 Mai 1954 l'hémogramme montre:

globules rouges: 3.900.000
 hémoglobine: 95 %
 valeur globulaire: 1,23
 globules blancs: 15.600

A partir de cette date, alors que la thérapeutique par les antibiotiques a été arrêtée, et parallèlement à une amélioration manifeste de l'état général, on constate que les plaies qui étaient atones deviennent bourgeonnantes et suppurent beaucoup moins.

- Le 25 Mai 1954 l'hémogramme montre:

globules rouges: 4.850.000
 hémoglobine: 100 %
 valeur globulaire: 1,04
 globules blancs: 9.200

Le traitement consiste alors uniquement en administration quotidienne de 1000 microgrammes de vitamine B 12 et le 9 Juin l'hémogramme est le suivant:

- 9 Juin 1954

globules rouges: 5.000.000
 hémoglobine: 100 %
 valeur globulaire: I
 globules blancs: 9.200

- Le 28 Juin 1954 l'hémogramme est sensiblement normal

globules rouges: 5.050.000
 hémoglobine: 100 %
 valeur globulaire: I
 globules blancs: 7.800 avec une formule leucocytaire

normale.

Les plaies sont pratiquement cicatrisées et la suppuration est minime et le malade quitte l'hôpital le 3 Juillet 1954.

2°) Madame D... 37 ans

Entrée à l'hôpital de Redon le 12 Septembre 1954

Il s'agit d'une femme enceinte de deux mois et demi, saignant depuis quinze jours. Depuis la veille les hémorragies sont beaucoup plus importantes et à son entrée on est en présence d'une femme très pâle, très fatiguée, présentant un état syncopal et saignant abondamment.

- Le 12 Septembre l'hémogramme montre:

globules rouges: 1.800.000

globules blancs: 6.000

La valeur globulaire est restée normale tout au long de l'évolution de la maladie.

Traitement: curetage, transfusion de 500 cc de sang conservé, vitamine B 12: 2.000 microgrammes par 24 h.

Cette vitaminothérapie a été continuée jusqu'à la sortie de la malade.

- Le 19 Septembre l'hémogramme est le suivant:

globules rouges: 3.100.000

globules blancs: 8.200

- Le 30 Septembre l'hémogramme est le suivant:

globules rouges: 4.950.000

globules blancs: 7.500

A ce moment l'état général est excellent et la malade quitte l'hôpital.

3°) Madame P... âgée de 45 ans

Entrée pour hémorragie utérine due à un fibrome.

A son entrée, le 14 Août 1954, la numération globulaire donne les chiffres suivants:

globules rouges: 2.800.000

globules blancs: 7.300

Devant cet état on institue un traitement à la vitamine B 12 à 2.000 microgrammes par 24 h. associée aux hormones mâles.

Les numérations successives donnent les chiffres suivants:

- Le 20 Août:

globules rouges: 3.600.000

- Le 30 Août:

globules rouges 3.900.000

- Le 9 Septembre:

globules rouges: 4.850.000

L'intervention est alors pratiquée et les suites opératoires sont absolument normales.

4°) Madame M... âgée de 40 ans.
présente une psychose alcoolique avec cirrhose et
anémie grave.

- Le 20 Août 1954:

globules rouges: 1.480.000

Un traitement par les extraits de foie commencé le 20 Août et continué jusqu'au 13 Septembre n'apporte pratiquement aucune amélioration.

- Le 20 Septembre on commence un traitement à la vitamine B 12 à raison de 1000 microgrammes par jour et on assiste alors à une amélioration progressive de l'état général avec augmentation parallèle du nombre des globules rouges.

- Le 10 Octobre le nombre des globules rouges est monté à 3.070.000.

Le traitement vitaminique est alors arrêté jusqu'au 6 Novembre où une nouvelle formule sanguine montre que le nombre de globules rouges tend à diminuer bien que l'état général semble évoluer favorablement.

On reprend alors un traitement vitaminique à raison de 5.000 microgrammes tous les deux jours pendant huit jours et le 17 Novembre le nombre des hématies a atteint le chiffre de 4.690.000, date à laquelle le malade sort du fait de la disparition des troubles psychiques qu'elle présentait.

L'étude de ces quatre observations met bien en évidence l'action de stimulation érythropoïétique de la vitamine B 12 à haute dose. Certes, ces malades auraient vraisemblablement guéri sans elle mais certainement pas avec une telle rapidité. En effet, la remontée globulaire se fait à raison de 100.000 globules rouges en moyenne par 24 h., ce qui est à notre avis un résultat remarquable car il est obtenu en dehors de toute transfusion sanguine. De plus, dans les cas cités, les chiffres de départ sont relativement bas, ce qui ne fait que souligner la valeur d'une telle thérapeutique. Nous avons employé cette même thérapeutique dans d'autres anémies moins importantes et si son action a été moins spectaculaire, elle a été néanmoins réelle et intéressante. Le mécanisme d'action de la vitamine B 12 a été mis en évidence en 1951 par Odier. Ce dernier pense qu'elle agit en stimulant la biosynthèse de la purine et de la thymine à partir du groupement $\text{NH}_2 \text{CH}_3$ de la méthionine et de la choline. Elle active ainsi la formation d'acide nucléique nécessaire à l'hématopoïèse.

En conclusion, la vitamine B 12 possède un pouvoir de stimulation érythropoïétique extrêmement important et ceci grâce à son action anabolique. C'est cette même propriété anabolisante que nous allons retrouver à la base du rôle qu'elle joue dans:

- le métabolisme des protides et des lipides,
- le traitement de la crise de delirium tremens,

que nous allons étudier maintenant.

II. - PROPRIETES METABOLIQUES

a) Anabolisme protidique

Mary Shorb en découvrant l'action de la vitamine B 12 sur la multiplication du lactobacillus lactis de Dorner a:

- d'une part, permis à l'équipe américaine d'isoler cette vitamine et par la suite d'en faire le dosage microbiologique,

- d'autre part, prouver son action de stimulation cellulaire et d'anabolisme protidique (du moins chez l'être inférieur) avant même qu'elle soit obtenue à l'état pur.

Par ailleurs, dans le règne animal supérieur les biologistes connaissaient l'existence d'un facteur appelé: "Animal protein factor" (A.P.F.) dont la présence dans l'alimentation de certains animaux, rats, souris, pigeons, poussins, porcs augmentait de façon considérable leur croissance par une action élective sur l'anabolisme protidique. Par la suite, la vitamine B 12 fut identifiée à l'"A.P.F.". D'ailleurs avant cette identification on avait fait la preuve de l'action anabolisante de la cyanocobalamine.

En 1950, Wetzel a montré que chez les écoliers la vitamine B 12 per os donnait des résultats remarquables sur le développement des enfants: chez 236 enfants insuffisamment développés les progrès réalisés en quelques semaines estimés au moyen de quelques critères ont été les plus nets. Plusieurs mois auraient été nécessaires pour obtenir les mêmes résultats si les enfants n'avaient pas reçu de vitamine. Il faut souligner que l'absence de déficience vitaminique décelable chez ces enfants montre que l'accélération de la croissance ne semble pas due à une action anticarentielle mais plutôt à une activité moins spécifique nécessitant des doses plus élevées et conférant à la vitamine B 12 une action substitutive dont nous avons souligné l'intérêt plus haut. Wetzel conclut: "A moins d'un effet de hasard extraordinaire dont la probabilité serait de moins de 1 sur 1000 épreuves, il est impossible dans cette étude d'éviter la conclusion que les suppléments de B 12 et les réactions de la croissance représentent un rapport de cause à effet".

Une étude semblable a été faite en France par Bidault qui affirme que l'action spécifique de cette vitamine sur le métabolisme des protéines et des acides aminés est catalytique, favorisant la fixation de ces corps et faisant de cette vitamine un facteur nécessaire à l'édification des tissus.

D'ailleurs, Charkey et Wilgus avaient établi par leurs recherches sur les variations du taux des principaux acides aminés en circulation dans le sang des poulets que la vitamine B 12 faisait

baissier la dose de ces acides chez les animaux et en même temps augmentait leur poids et leur taille.

Bidault est arrivé à des résultats analogues à ceux de Wetzel et il constate: "La vitamine B 12 fait rattraper les retards pondéraux et staturaux de la petite enfance,

"La vitamine B 12 fait gagner des accroissements staturaux nets au cours de la moyenne enfance,

"La vitamine B 12 combat efficacement les états de maigreur constitutionnel de la grande enfance".

M. Bouineau et Melle Chabrol après une étude sur les effets eutrophiques de la cyanocobalamine lui ont reconnu une triple activité physiologique:

- sur la croissance en poids et accessoirement en taille,
- sur l'appétit,
- sur les forces, l'entrain et l'activité.

Chez l'adulte l'action anabolisante de cette vitamine est déjà largement démontrée: elle combat l'amaigrissement dû au catabolisme protidique qui accompagne les maladies infectieuses, les maigreurs d'origine dysmétabolique et comme l'a montré Aschkenasy chez les basedowiens à côté d'améliorations fonctionnelles considérables elle peut provoquer une augmentation de poids avec abaissement du catabolisme protidique.

Tout ceci démontre donc que la vitamine B 12 possède une action anabolisante protidique considérable, s'exerçant tant chez l'être unicellulaire dont elle favorise la multiplication que chez l'homme, où elle joue la même action avec des résultats différents selon le degré de développement de l'organisme, l'état organique et l'âge.

Quoi qu'il en soit, cette action est extrêmement intéressante dans le domaine chirurgical où le métabolisme protidique joue un si grand rôle. En effet, au cours de toute intervention, le catabolisme protidique augmente parfois dans des proportions considérables et il est de la plus grande importance de pouvoir le freiner. Même avant l'intervention cette propriété joue un rôle important en améliorant le bilan protidique tant du point de vue quantitatif que qualitatif. Enfin, elle permettra sans aucun doute de raccourcir et de simplifier les suites opératoires.

b) Facteur lipotrope

L'arsenal thérapeutique des hépatologues s'est enrichi depuis quelques années de plusieurs substances de grande valeur grâce à la mise au point des facteurs lipotropes. La découverte récente des propriétés nouvelles de la cyanocobalamine utilisée à

doses massives semble de nature à modifier encore le pronostic des affections hépatiques. En effet, la biochimie, la pathologie expérimentale et la clinique s'accordent à reconnaître une action lipotrope extrêmement puissante à la vitamine B 12 pour peu qu'elle soit utilisée à fortes doses.

Nous avons vu précédemment son action anabolisante protidique. C'est vraisemblablement par un mécanisme semblable que la vitamine B 12 est capable de se substituer aux facteurs lipotropes habituels.

Nombreuses sont déjà les observations mettant en évidence son action hépatophile. Popper et ses collaborateurs ont étudié l'effet de cette vitamine sur les rats intoxiqués par le tétrachlorure de carbone. Une telle intoxication est objectivée dans tous les cas par des lésions histologiques caractéristiques: une rétention de B.S.P. augmentée, une surcharge lipidique et une fuite de l'acide ribonucléique. Les rats ayant reçu préalablement de la vitamine à forte dose n'ont présenté ces altérations que dans un tiers des cas, ce qui prouve que cette thérapeutique protège d'une telle intoxication dans une proportion considérable. Le mécanisme de cette action n'est pas encore élucidé, mais il est permis de penser que ses origines sont situées au sein du métabolisme de l'acide ribonucléique.

Ménof a publié le cas démonstratif d'un sujet atteint de polynévrite alcoolique et dont le foie douloureux et hypertrophié par une surcharge graisseuse atteignait la ligne ombilicale. L'administration de la vitamine B 12 à hautes doses amène une diminution de volume du foie de plusieurs centimètres au bout de 48 heures. Le quatorzième jour, la sensibilité hépatique a presque disparu et le rebord inférieur du foie n'est plus qu'à quatre centimètres du rebord costal. Par ce traitement, le volume et la sensibilité hépatiques ont donc rétrocedé rapidement, aussi Ménof conseille-t-il l'emploi d'une telle thérapeutique à chaque fois que l'on est en présence d'une de ces surcharges graisseuses que la pratique des ponctions biopsiques a montré si fréquentes.

H. Galéone et A. Pelocchino ont montré l'action hépatophile de la vitamine B 12 dans divers états de dysfonctionnements hépatiques. Ils se sont basés en particulier sur son action sur la diurèse et sur le taux de la pseudocholinestérase du sérum. Dans l'hépatite aiguë ou chronique de gravité moyenne (cirrhose hépatomégalyque non ascitique) la vitamine B 12 provoque une augmentation de la cholinestérase qui revient à la normale dans quatre cas d'hépatites aiguës sur quatre et dans neuf cas d'hépatites chroniques sur onze. En outre, on assiste à une augmentation rapide de la diurèse tandis que l'ictère diminue et que l'hépatite s'améliore. Dans les cirrhoses ascitiques les résultats sont beaucoup moins probants, la cholinestérase n'est pas modifiée et la diurèse ne subit aucune variation. Un autre fait mérite également d'être signalé: dans certains cas l'augmentation de la cholinestérase s'accompagne

d'une diminution de la positivité des réactions de Takata-Ara et de Hanger. L'augmentation de la diurèse se manifeste dans les 48 h. qui suivent l'administration de la vitamine et dans la majorité des cas elle est presque doublée. Pour expliquer cette action diurétique les auteurs ont retenu deux hypothèses: amélioration de la fonction hépatique et, action diurétique directe indépendante des propriétés hématophiles de la vitamine. En effet, les auteurs pensent que la première est plus fondée car la diurèse n'est augmentée que chez les sujets hépatiques.

Par ailleurs, Campbell et Pruitt ont appliqué la vitamine B 12 au cours d'une épidémie d'hépatites à virus survenue chez le personnel militaire pendant la guerre de Corée. Ils ont sélectionné trois groupes de 100 malades voisins par l'âge, l'état général et l'atteinte hépatique.

Le groupe 1 a subi le traitement habituel: repos, régime riche en protéines et en glucides, vitamines diverses et levure de bière, très peu de graisses.

Le groupe 2 est soumis au même traitement moins les vitamines et la levure de bière.

Le groupe 3 en plus du traitement du groupe 2 reçoit 30 microgrammes de vitamine B 12 per os les cinq premiers jours.

Les résultats enregistrés sont les suivants:

Dans le groupe traité à la vitamine B 12, la reprise de l'appétit et le retour du foie à l'état normal sont plus précoces que dans les autres groupes. La bilirubine sérique redevient normale:

- la 10ème semaine dans le groupe 3
- la 18ème semaine dans le groupe 2
- la 24ème semaine dans le groupe 1

La durée moyenne de la maladie est considérablement raccourcie dans le groupe 3 et les rechutes y sont seulement au nombre de deux, pour quatre dans le groupe 2 et cinq dans le groupe 1. Les auteurs évoquent le rôle d'agent lipotrope de la vitamine B 12 pour expliquer ces résultats intéressants.

On a tout naturellement appliqué cette puissante action lipotrope au traitement des cirrhoses du foie et Chevallier disait: "Par deux milligrammes quotidiens de vitamine B 12, assez longtemps prolongés, on obtient des améliorations et même des guérisons apparentes de certaines cirrhoses du foie". Les meilleurs résultats sont d'ailleurs obtenus chez les cirrhotiques à gros foie et au système porte indemne de thrombose. L'état général des malades, cachectiques à leur entrée, est transformé à tel point que rapidement leur aspect traduit l'apparition d'une grande vitalité.

En définitive, il semble que la biologie et la clinique s'accordent à reconnaître la valeur thérapeutique de la vitamine B 12 à hautes doses comme facteur de protection de foie et agent de régénération hépatique. L'action lipotrope active la guérison, ou au moins l'amélioration, des affections aiguës ou chroniques des hépatites. En outre, son absence de toxicité permet son emploi chez des malades où toute thérapeutique est rendue souvent difficile du fait de leur fragilité. C'est dire les services extrêmement importants que peut rendre cette vitamine dans la préparation de cette catégorie de malades à l'intervention. Elle permettra aux sujets atteints de "fragilité hépatique" de supporter l'acte opératoire dans des conditions meilleures et sans nul doute elle ne peut qu'avoir une influence favorable quant aux suites.

III. - PROPRIETES EUTROPHIQUES DANS LE DOMAINE NEUROLOGIQUE: DELIRIUM TREMENS.

La vitamine B 12 s'est montrée active non seulement sur le syndrome hématologique de l'anémie de Biermer, mais aussi sur le syndrome neuro-anémique, ce qu'aucune thérapeutique n'avait réalisé jusqu'alors. Une telle activité explique facilement l'emploi précoce de très larges doses de cette vitamine dans le domaine neurologique. Les espoirs mis en elle n'ont d'ailleurs pas été déçus et elle s'est montrée douée de propriétés neurotrophiques remarquables. Les travaux qui mettent en évidence cette propriété sont nombreux, mais c'est surtout à Lereboullet et Pluvinage en France et Ménof en Afrique du Sud que revient le mérite d'avoir prouvé son efficacité dans les syndromes neurologiques d'origine éthylique. En partant de résultats souvent remarquables enregistrés au cours de scléroses subaiguës combinées de la moelle de cause indéterminée, et en ayant à l'esprit l'hypothèse de l'action métabolique de la vitamine B 12 sur la myéline, Lereboullet et Pluvinage ont abordé le traitement des complications nerveuses de l'alcoolisme. Ils ont montré que là où la vitamine B 1 produit une amélioration incontestable mais lente, la vitamine B 12 donne des résultats à la fois plus rapides et plus brillants. En même temps ils ont substitué aux doses courantes à cette époque, 40, 60 microgrammes par jour, des doses de 400 à 800 microgrammes d'emblée malgré les inconvénients liés au volume du produit injecté. Les polynévrites banales, les formes plus sévères avec atteinte diffuse du névraxe, les troubles psychiques à type de syndrome de Korsakoff, les états confusionnels et même les syndromes délirants ont été améliorés "de façon considérable avec une extrême rapidité". De même la similitude des troubles psychiques observés chez les malades atteints de polynévrites graves et diffuses avec ceux habituellement rencontrés dans les polio-encéphalites supérieures et hémorragiques de Wernicke, la notion d'une même origine alcoolique à la base de ces syndromes ont fait que ces auteurs utilisèrent la vitamine B 12 à très fortes doses dans quatre cas de cette dernière affection. Alors qu'antérieurement, il a fallu plusieurs semaines avec de fortes doses de vitamine B 1 pour obtenir la guérison d'un cas semblable, chez ces quatre malades les résultats furent obtenus très rapidement. Par ailleurs, les quelques cas de delirium tremens qu'ils avaient eu l'occasion de traiter et qui avaient reçu des doses de 300 à 400 microgrammes de vitamine B 12 par jour en plus des thérapeutiques sédatives habituelles, ont guéri beaucoup plus rapidement que d'ordinaire.

A la même période, Ménof a publié douze cas de polynévrites éthyliques pour lesquels fut institué un traitement à la vitamine B 12 et chez lesquels il a obtenu des résultats spectaculaires. Ce dernier auteur pense, après de nombreuses expériences, que la vitamine agit essentiellement dans le métabolisme lipidique sur la synthèse des substances chimiques qui sont à l'origine des phosphatides et des cérébosines. Il explique ainsi l'action de cette



vitamine sur les processus de démyélinisation et son action sur l'anémie pernicieuse qu'il considère comme un trouble du métabolisme lipidique plutôt qu'un trouble de la crase sanguine.

Sur le plan biologique, Wolff, Karlin et Royer montraient dès Juillet 1952 l'affinité toute particulière de la vitamine B 12 vis-à-vis du sérum des éthyliques. Leurs travaux portaient sur l'étude de la vitamine B 12 libre après addition de doses croissantes de cette vitamine à un sérum. Ils calculaient ainsi le pouvoir de fixation de chaque sérum et ils arrivaient aux conclusions suivantes:

- chez un sujet normal, ce taux est de 1,2 millimicrogramme par centimètre cube.

- dans différents états pathologiques et tout particulièrement chez l'alcoolique ce taux est très augmenté.

Si ces travaux ne permettaient pas de conclure à une carence de cette vitamine chez l'éthylique, ils mettaient néanmoins en évidence l'affinité toute spéciale de leur sérum à l'encontre de cette vitamine et vraisemblablement le besoin accru de leur organisme.

On connaît par ailleurs les carences vitaminiques multiples des alcooliques vraisemblablement dues à un défaut d'absorption en rapport avec la gastrite concomitante, cette carence portant surtout sur le groupe des vitamines B.

Ces deux notions, l'affinité d'une part et la moindre absorption d'autre part, - car il est difficile de parler de carence, rien n'étant encore venu le prouver - ajoutées aux excellents résultats obtenus dès l'emploi de la vitamine B 12 chez les alcooliques, expliquent bien l'extension de cette thérapeutique chez les alcooliques.

Plus récemment Carrie a publié trois cas de delirium tremens qui en plus du traitement habituel ont reçu de la vitamine B12 à la dose de 1000 microgrammes par jour en intramusculaire et il conclut: "Le recul du temps, d'une part, les occasions d'autre part manquent encore pour établir des conclusions définitives, mais d'ores et déjà, il semble bien qu'à côté des médications anciennes (B 1, B 2, PP), la vitamine B 12 à hautes doses dans les complications neurologiques et psychiatriques de l'alcoolisme chronique soit un facteur intéressant et efficace seul ou associé aux extraits de foie".

O B S E R V A T I O N S

L'ensemble de ces observations concerne, à deux exceptions près, des éthyliques chroniques certains chez qui sont apparus des accidents aigus pour des raisons variées. Quoi qu'il en soit, cette catégorie de malades est particulièrement intéressante pour l'étude des propriétés anaboliques et neurotrophiques de la vitamine B 12. En effet, après avoir traité l'accident aigu, il persiste chez eux des déficiences organiques qu'il importe de corriger dans la mesure des possibilités thérapeutiques actuelles. En outre, la fréquence de l'éthylisme dans notre région nous a permis de grouper un certain nombre d'observations présentant entre elles une certaine similitude clinique et biologique. Pour porter le diagnostic de délire alcoolique aigu, nous nous sommes basés sur l'association chez un éthylique de: - un syndrome confuso-onirique très marqué avec insomnie,

- agitation et tremblement importants,
- sueurs profuses,
- température élevée,
- signes d'insuffisance hépatique certaine avec un bilan biologique en accord.

Malgré cela il est souvent difficile de faire la limite entre le délire alcoolique subaigu et la véritable crise de delirium tremens, mais néanmoins nous pensons que les cas présentés concernent des malades gravement atteints.

1ère Observation

Monsieur L... Bouilleur de crû, 36 ans, entré en clinique le 18 Avril 1954 pour fracture de l'extrémité inférieure du fémur droit. Le lendemain, mise en place, sous anesthésie générale d'une broche de Kirschner pour traction. Dès le soir le malade est agité, confus, et sa température est à 38°5. On institue alors le traitement suivant:

Strychnine 0,020 gr
Alcool hépatisé intraveineux: 20 cc
Chloral
Tonicardiaques

Le lendemain matin 20 Avril le malade présente une crise de delirium tremens. On continue le même traitement que la veille auquel on ajoute des antibiotiques, pénicilline et streptomycine.

Le soir le malade est extrêmement fatigué et le médecin demande à la famille de le reprendre. Il est alors transféré à l'hôpital.

A son entrée, il est toujours en crise de delirium tremens avec ~~des~~ sueurs abondantes, une température à 40° et un état général extrêmement précaire. Il présente un teint subictérique.

Traitement institué:

Vitamine B 12: 5.000 microgrammes intraveineux
 Strychnine: 0,010 gr
 Vitamine B 1: 0,100 gr
 Chlorpromazine: 0,025 gr
 Alcool intraveineux hépatisé: 20 cc
 Tonicardiaques -antibiotiques - réhydratation.

Le soir du 22 Avril à part une agitation un peu moindre on ne constate aucune amélioration.

Les examens de laboratoire reçus ce jour donnent les résultats suivants:

- Protides 60gr
- Cholestérol total: 0,68 gr
- Urée: 0,75 gr

Le 23 Avril même traitement que la veille.

Au cours de la journée l'état du malade semble s'améliorer et durant la nuit l'agitation est beaucoup moindre.

Le 24 Avril l'état général est beaucoup meilleur, la température est redescendue à 37°5. Le malade est toujours trémulat et euphorique mais beaucoup moins confus et demande à s'alimenter. La nuit suivante le malade s'endort et le 25 au matin on considère que la crise de delirium tremens est terminée.

A partir de cette date seul est continué le traitement à la vitamine B 12: 2000 microgrammes en intramusculaire par 24 h. L'état général du malade s'améliore progressivement et avec une rapidité étonnante. L'appétit est excellent, le subictère disparaît en même temps qu'on assiste à une forte atténuation des signes d'imprégnation éthylique et en deux mois le malade accuse une augmentation de poids de 10 kgs.

Parallèlement les épreuves de laboratoire ont donné les résultats suivants:

- Le 30 Avril

- Protides totaux: 75 gr
 - Sérine: 21,4 gr
 - Globuline: 53,6 gr
 - Cholestérol total: 1,40 gr
 - Cholestérol estérifié: 0,70 gr
 - Urée: 0,25 gr
- R. 0,39
 E/T $\pm$ 0,50

- Le 30 Mai

- Protides totaux: 78,50 gr
- Sérine: 26,3 gr
- Globuline: 52,2 gr R. 0,50
- Cholestérol total: 1,20 gr
- Cholestérol estérifié: 0,74 gr E/T = 0,61

- Le 20 Juin

- Protides totaux: 76,30 gr
- Sérine: 37,8 gr
- Globuline: 38,5 gr R. 0,98
- Cholestérol total: 2,50 gr
- Cholestérol estérifié: 1,62 gr E/T = 0,65
- Urée: 0,15 gr

- Le 30 Août

- Protides totaux: 89,20 gr S = 48,5 R. 1,20
- Cholestérol total: 3,20 gr G = 40,7
- Cholestérol estérifié: 2,36 gr E/T = 0,72
- Urée: 0,16

En outre, ce malade a subi une intervention (amputation de la cuisse) le 15 Mai sans qu'il ait présenté le moindre trouble du à l'éthylisme.

2ème Observation

Monsieur P... 52 ans, cultivateur, entré pour fracture de Pouteau-Colles du poignet gauche le 20 Décembre 1954. Il s'agit d'un éthylique certain, sénile précoce, présentant une fracture sans grand déplacement. Aussi pratique-t-on une réduction sous anesthésie locale. On revoit le malade le 23 Décembre parce que depuis la veille au soir il présente une excitation psycho-motrice importante avec confusion. On met immédiatement en oeuvre le traitement suivant:

Vitamine B 12 intraveineuse: 2000 microgrammes
Strychnine: 0,005 gr
Vitamine B 1: 0,100 gr
Chlorpromazine: 0,025 gr
Alcool intraveineux hépatisé: 20 cc
Tonicardiaques
Antibiotiques

Le soir: le malade présente une crise de delirium tremens avec une température à 40°2/10, sueur abondante et urée: 1 gr

La nuit suivante il est très agité: il réussit même à enlever son plâtre et ouvre son foyer de fracture.

- Le 15 Juin

- Protides totaux: 67 gr
- Sérine: 34 gr
- Globuline: 33 gr ·R. 1
- Cholestérol total: 2,40 gr
- Cholestérol estérifié: 1,20 gr E/T = 0,5
- Urée: 0,15 gr

- Le 22 Juin

- Protides totaux: 73 gr
- Sérine: 42 gr
- Globuline: 31 gr R. 1,33
- Cholestérol total: 2,35 gr
- Cholestérol estérifié: 1,48 gr E/T = 0,62
- Urée: 0,20 gr

4ème Observation

Madame P... Ménagère, 57 ans, entrée dans le service le 11 Mai 1954 pour hygroma prérotulien gauche. Intervention le 15 Mai sous anesthésie générale.

Le 16 Mai la malade présente un delirium tremens certain. Un traitement par la vitamine B 12 à la dose de 2000 microgrammes intra-veineux par jour est institué.

Le 17 Mai la température est à 39°, l'agitation intense. L'urée sanguine est à 0,60 gr par litre. A ce traitement on ajoute 20 cc d'alcool intraveineux à 33 % et du chloral. Le soir la malade est plus calme, la température est à 38°5. Dans la nuit l'agitation reprend et le 18 Mai la malade est calme mais très fatiguée.

Le 19 Mai la malade s'alimente et boit. La température est à 37°9, l'urée à 0,25 gr et au cours de la nuit suivante la malade dort plusieurs heures. A partir de ce moment l'amélioration continue et l'état revient à la normale dans un court délai.

5ème Observation

Monsieur G... Militaire, 43 ans, entre le 18 Mai 1954 à l'hôpital militaire de Rennes pour appendicite aiguë. Intervention banale, suites normales jusqu'au 27 Mai, malgré une légère excitation n'ayant cependant nécessité aucune thérapeutique spéciale.

Le 27 Mai le malade présente des signes d'occlusion entraînant une intervention qui découvre une bride mésentérique étranglant la dernière anse illéale.

Le 29 Mai le malade présente un delirium tremens avec température à 40° et état général grave. On institue le traitement suivant:

Vitamine B 12: 5000 microgrammes intraveineux en 24 h.
 Strychnine: 0,010 gr en deux fois
 Vitamine B 1: 0,100 gr
 Chloral
 Alcool à 33 % intraveineux: 20 cc
 Réhydratation
 Tonicardiaques

Le 30 Mai l'excitation diminue, mais l'état général est inchangé.

Le 31 Mai on note une grande amélioration des troubles psychiques bien que la confusion persiste. La température est à 38°2.

Le 1er Juin la température est à 37°5, le malade est fatigué mais conscient et à partir de ce moment l'amélioration se poursuit jusqu'à la guérison sans le moindre incident jusqu'à la sortie le 26 Juin.

Les épreuves de laboratoire pratiquées ont donné les résultats suivants:

Le 1er Juin:

- Protides totaux: 50 gr	
- Sérine: 25 gr	
- Globuline: 25 gr	R. = 1
- Cholestérol total: 1,35 gr	
- Cholestérol estérifié: 0,60 gr	E/T = 0,44
- Urée: 0,35 gr	

Le 15 Juin

- Protides totaux: 65 gr	
- Sérine: 36 gr	
- Globuline: 29 gr	R. = 1,24
- Cholestérol total: 1,84 gr	
- Cholestérol estérifié: 1,10 gr	E/T = 0,59
- Urée: 0,28	

Le 22 Juin

- Protides totaux: 70 gr
- Sérine: 41 gr

51.

- Globuline: 29 gr R. = 1,41
- Cholestérol total: 2,10 gr
- Cholestérol estérifié: 1,43 gr E/T = 0,68
- Urée: 0,28

6ème Observation

Monsieur T..., 36 ans, cultivateur. Ethylique reconnu. Entre le 2 Juillet 1954 dans le service pour fracture de la jambe droite du tiers inférieur. On tente une réduction orthopédique puis une traction par broche calcanéenne, le mauvais état général faisant craindre les suites d'une ostéosynthèse. Néanmoins devant le résultat insuffisant obtenu par ces méthodes, on décide d'intervenir après préparation du malade par régime hyperprotidique, plasma, extraits hépatiques, strychnine (10 mmgr par 24 h.), Bévitine (100 mmgr par 24 h.).

Le 17 Juillet Intervention: ostéosynthèse banale.

Le 18 Juillet l'état du malade, satisfaisant le matin, s'altère brusquement et le soir on peut affirmer le delirium tremens avec une température à 39°, une sudation importante et un état général déclinant rapidement. On ajoute alors au traitement préparatoire qui avait été poursuivi jusque là, de la vitamine B 12 intraveineuse à la dose de 2000 microgrammes par jour, 20 cc d'alcool intraveineux à 33 % et de la chlorpromazine (25 mmgr). L'état reste stationnaire jusqu'au 20 Juillet, date à laquelle on note une diminution de l'excitation psycho-motrice et une chute de la température à 38°. La nuit suivante est calme et le malade dort plusieurs heures.

Le 21 Juillet la température est à 36°8 - toute excitation a disparu et le malade est conscient bien que fatigué. Les jours suivants on arrête tout traitement excepté la vitamine B 12 continuée à la dose de 1000 microgrammes par 24 heures en intramusculaire. L'évolution se poursuit sans incident et la fracture guérit dans les délais normaux.

7ème Observation

Monsieur C..., 55 ans, cultivateur, est transféré le 8 Septembre 1954 d'une clinique à l'hôpital pour delirium tremens survenu après une fracture ouverte de la jambe gauche datant de

trois jours. Le delirium a débuté 48 heures auparavant et pendant cette période le malade a reçu par jour:

Strychnine: 20 mgr par 24 h.
 Vitamine B 1: 100 mgr
 Extraits hépatiques intramusculaires
 Chloral
 Chlorpromazine: 25 mgr
 Tonicardiaques

A son entrée le même traitement est continué mais les extraits hépatiques sont supprimés et on ajoute 2000 microgrammes de vitamine B 12 par voie intraveineuse par 24 h. Pendant 48 h. on ne note aucune amélioration.

Le 11 Septembre le malade est beaucoup plus calme quoi qu'encre confus, il commence à s'alimenter. La température de 39° est tombée à 37°3 au cours de la journée. La nuit suivante le malade dort sans aucune médication sédatrice. A partir de ce moment, à part l'état général qui est très mauvais on ne constate aucun incident. Une radiographie pratiquée le 14 Septembre montre que la réduction est nettement insuffisante, vraisemblablement en rapport avec l'agitation des jours précédents, mais du fait de l'état général, l'intervention est retardée jusqu'au 30 Septembre, et durant cette période le malade reçoit: 2000 microgrammes intramusculaires de vitamine B 12 par 24 h. L'appétit s'améliore et l'intervention est jugée possible.

Le 30 Septembre on pratique une ostéosynthèse rendue plus délicate du fait de l'âge de la fracture d'une part, des dégâts osseux importants d'autre part.

En dehors de la réanimation habituelle le blessé ne reçoit que des antibiotiques et de la vitamine B 12 à 2000 microgrammes intramusculaires par 24 heures. Les suites opératoires sont absolument normales et à part une certaine euphorie le lendemain de l'intervention on ne constate aucun accident.

8ème Observation

Monsieur G..., 32 ans, tenancier de café, entre dans le service le 8 Mars 1955 pour une fracture de l'extrémité supérieure de l'humérus droit, immédiatement traité par l'appareillage de Poulighen.

Le 9 Mars 1955 ce malade manifestement éthylique devient confus, euphorique et on commence immédiatement un traitement à la vitamine B 12 à 2000 microgrammes intraveineux. Au cours de l'après-midi l'état général s'aggrave et le soir on peut affirmer

qu'il s'agit d'un delirium tremens avec troubles importants. On ajoute alors à la vitamine B 12 du chloral, des tonicardiaques et des antibiotiques.

Le 10 Mars le malade extrêmement fatigué reste agité. La température est à 39°5; les examens de laboratoire pratiqués ce jour donnent les résultats suivants:

- Protides totaux: 76 gr
- Sérine: 28,36 gr
- Globuline: 47,64 gr R. = 0,56
- Cholestérol total: 1,79 gr
- Cholestérol estérifié: 0,89 gr E/T = 0,49

Le 11 Mars l'excitation a pratiquement disparu; le malade accepte la boisson qu'on lui propose mais transpire toujours abondamment et reste confus.

Le 12 Mars il s'alimente. La confusion a disparu mais il persiste un tremblement important et un état général gravement altéré. Par la suite, le traitement vitaminique est continué à raison de 1000 microgrammes par 24 h. intramusculaires et l'amélioration de l'état général se produit de façon rapide. Dès le 12 Mars on remet le bras droit en traction sur l'appareil de Pouliquen. La consolidation se fait dans les délais normaux. Les examens de laboratoire pratiqués par la suite ont donné les résultats suivants:

Le 18 Mars

- Protides totaux: 89,20 gr
- Sérine: 38,4 gr
- Globuline: 50,90 gr R. = 0,75
- Urée: 0,15 gr
- Cholestérol total: 2,20 gr
- Cholestérol estérifié: 1,30 gr E/T = 0,59

Le 29 Mars

- Protides totaux: 95,70 gr
- Sérine: 42,10 gr
- Globuline: 53,60 gr R. = 0,80
- Urée: 0,15 gr
- Cholestérol total: 3,90 gr
- Cholestérol estérifié: 2,17 gr E/T = 0,60

Le 4 Avril

- Protides totaux: 91,40 gr
- Sérine: 46 gr
- Globuline: 45,40 gr R. = 1,01
- Urée: 0,20 gr
- Cholestérol total: 2,81 gr
- Cholestérol estérifié: 2 gr E/T = 0,71

Pendant cette période on constate une amélioration étonnante de l'état général et en 26 jours le malade reprend 7 kgs de poids.

9ème Observation

Monsieur L... 57 ans, cultivateur, est entré le 20 Mars 1955 pour une fracture sous-trochanterienne du fémur gauche survenue trois jours auparavant. On constate un delirium tremens avec état général grave. Dès l'entrée le traitement suivant est institué:

Vitamine B 12 intraveineuse 2000 microgrammes par 24 h.
 Strychnine: 10 mgr par 24 h.
 Vitamine B 1: 100 mgr
 Alcool hépatisé intraveineux: 20 cc
 Chlorpromazine: 25 mgr
 Sérum glucosé isotonique sous-cutané avec hyaluronidase

11,5

Tonicardiaques

Le 21 et le 22 Mars l'état général s'altère encore, mais
 le

23 Mars l'excitation est nettement atténuée mais le malade reste confus avec un état précaire. Dans la journée il commence à boire, réclame à manger, et à partir de cette date l'état général s'améliore progressivement sans autre complication. Quinze jours plus tard on intervient dans des conditions très satisfaisantes avec des suites opératoires normales. L'examen de laboratoire pratiqué ce jour établit le bilan suivant:

- Protides: 83,90 gr	
- Sérine: 41 gr	
- Globuline: 42,9 gr	R. = 0,95
- Urée: 0,47 gr	
- Cholestérol total: 1,73 gr	
- Cholestérol estérifié: 1,03 gr	E/T = 0,59

10ème Observation

Monsieur S... 39 ans, chauffeur de fonderie, entré le 8 Octobre 1954 pour gastrectomie: il présente ul ulcère duodénal traité médicalement depuis trois ans avec des résultats insuffisants. Dans les antécédents on retrouve un accès de delirium tremens survenu en 1953 quelques jours après appendicectomie. A l'entrée le malade est trémulant, loquace, subictérique, présentant tout le cortège classique de l'éthylisme chronique et se plaint en outre d'anorexie et de douleurs gastriques durant depuis un mois sans interruption.

Le sujet avoue boire 7 à 8 litres de cidre par jour, quelques verres de vin et de 20 à 30 cc d'alcool au cours de la journée.

L'état général est manifestement mauvais et les examens de laboratoire donnent les résultats suivants:

- Protides totaux: 60 gr
- Sérine: 30 gr
- Globuline: 30 gr R. = 1
- Cholestérol total: 3 gr
- Cholestérol estérifié: 1,20 gr E/T/ = 0,40
- Urée: 0,12 gr
- Hémogramme: globules rouges: 4.000.000
globules blancs: 9.500

On décide alors de remettre l'intervention et on institue le traitement suivant pour une durée de 15 jours:

Vitamine B 12 intramusculaire: 2.000 microgrammes par 24 h.
 Sérum glucosé intraveineux: 1 l. par 48 h. auquel on ajoute 10 unités d'insuline et
 Régime hyperprotidique.

Au bout de 48 h. la crise ulcéreuse s'arrête, l'appétit reprend d'une façon considérable et lorsqu'on revoit le malade 10 jours après il a repris 3 kgs: son état général est manifestement meilleur, les signes d'imprégnation éthylique se sont atténués, mais n'ont pas disparu, et les examens de laboratoire donnent les résultats suivants:

- Protides totaux: 73 gr
- Sérine: 40 gr
- Globuline: 33 gr R. = 1,24
- Cholestérol total: 2,80 gr
- Cholestérol estérifié: 1,40 gr E/T = 0,50
- Urée: 0,25 gr
- Hémogramme: Globules rouges: 4.900.000
Globules blancs: 8.000

Le 23 Octobre on pratique une gastrectomie type Polya: intervention banale sans incident. Les suites opératoires sont normales, en particulier, il n'y a aucune menace de complication due à l'éthylisme. A signaler en outre que le malade n'a reçu aucun calmant après l'intervention et le seul traitement en dehors de la réanimation habituelle des gastrectomisés a consisté en l'administration journalière de 2.000 microgrammes de vitamine B 12 introduite dans les liquides de perfusion.

Le 10 Novembre le malade sort, l'état général est très satisfaisant, il existe encore quelques signes d'imprégnation éthylique et en outre, il convient de signaler que le malade a un appétit insatiable. Les examens de laboratoire à cette date donnent les résultats suivants:

- Protides totaux: 80 gr
- Sérine: 47 gr
- Globuline: 33 gr R. = 1,12
- Cholestérol total: 2,80 gr
- Cholestérol estérifié: 2,05 gr E/T = 0,70
- Urée: 0,20 gr

Le malade est revu au début du mois de Janvier avec un état général excellent; il accuse une augmentation de poids de 7 kgs depuis sa sortie, mais avoue avoir repris ses habitudes d'intempérance. Revu au début de Mars, on remarque son état général nettement moins bon qu'en Janvier; il présente des signes importants d'intoxication éthylique et entre alors dans un service de médecine pour cure de désintoxication.

11ème Observation

Monsieur A... 48 ans, ouvrier agricole, entré le 18 Octobre 1954 pour tumeur mixte de la parotide. Il s'agit d'un éthylique certain qui avoue d'ailleurs ses intempérances. Il a déjà fait une crise de delirium tremens en Juin 1954. Devant ce tableau on décide de commencer immédiatement un traitement vitaminique B 12 à raison de 2.000 microgrammes par 24 h. intramusculaires auquel on ajoute 10 mgr de strychnine et 100 mgr de vitamine B 1 par jour. On assiste en une dizaine de jours à une amélioration importante de l'état du malade avec reprise notable de l'appétit. Le malade devient plus calme, les tremblements diminuent, le sommeil est calme avec cependant des cauchemars de temps à autre. L'intervention a lieu le 28 Octobre sous anesthésie locale. Dans les suites opératoires on ne peut signaler qu'une légère confusion avec euphorie constatée le 30 Octobre et disparue en 36 heures. Quinze jours après l'intervention le malade sort dans de bonnes conditions. Il est alors perdu de vue jusqu'au début Mars 1955 où de lui-même il vient demander une nouvelle cure de vitamine B 12 parce qu'il ne mange plus et que tous les signes d'imprégnation éthylique ont réapparu.

12ème Observation

Monsieur R... 48 ans, chiffonnier, entré à l'hôpital le 16 Novembre 1953 pour brûlures étendues à toute la moitié droite du thorax, face antérieure latérale et postérieure et descendant sur le bras droit jusqu'au niveau du coude.

A son entrée à l'hôpital le malade fait une crise de delirium tremens qui dure 4 à 5 jours, puis l'évolution des brûlures suit son cours normal chez un sujet en très mauvais état général, s'alimentant très peu et acceptant mal les différents traitements qui lui sont proposés.

Le 15 Décembre 1953 les plaies étant en assez bon état, on pratique des greffes dermo-épidermiques. L'échec est total.

Le 17 Janvier 1954 après avoir fait subir au malade un traitement hyperprotidique on pratique une nouvelle série de greffes. Le résultat est identique au précédent.

Le 10 Février 1954 on commence un traitement à la vitamine B 12 à 2.000 microgrammes intramusculaires par 24 h. On constate alors au bout de trois jours une reprise considérable de l'appétit. Au bout de quinze jours une amélioration étonnante de l'état général et un bourgeonnement abondant des plaies. On décide alors de faire de nouvelles greffes.

Le 26 Février le même chirurgien que précédemment avec la même technique pratique pour la troisième fois ces greffes. Elles prennent dans une proportion de 80 à 90 %, mais on constate qu'elles prolifèrent très peu. On songe alors à faire un pansement en arrosant la plaie de vitamine B 12 diluée dans du sérum physiologique, mais lors du pansement suivant on constate que les greffes et les bourgeons ont mauvais aspect et il est permis de penser que la vitamine B 12 loin de favoriser la cicatrisation en application locale, semble plutôt néfaste. A partir de cette date on continue à faire les pansements selon la technique habituelle, les plaies évoluent alors favorablement et le malade sort guéri le 29 Avril 1954.

13ème Observation

Madame L... 66 ans, entrée le 1er Septembre 1954 pour cholécystite calculueuse dont les premières manifestations cliniques remontent à 1947.

Le 4 Septembre 1954 Cholécystectomie banale montrant une vésicule bourrée de calculs, l'exploration cholédocienne montre que ce canal est perméable, mais par contre, il existe une pancréatite chronique importante. Les suites opératoires sont pratiquement normales mais la malade reste fatiguée.

Le 4 Décembre on est appelé auprès de la malade pour une crise douloureuse épigastrique extrêmement violente à irradiation postérieure en broche, accompagnée d'un état de choc important. On

pense à l'origine probable de douleurs pancréatiques, mais les sédatifs type opiacé, les infiltrations du nerf splanchnique n'amènent que des sédations passagères. L'état général de la malade décline rapidement et malgré les traitements entrepris: protéino-thérapie, plasma humain, sérum, extraits hépatiques, on pense à une issue fatale. Six jours après la première crise on ajoute au traitement antérieur 5.000 microgrammes de vitamine B 12 par 24 h. en perfusion. Au bout de 48 h. les douleurs ont complètement disparu malgré la cessation des calmants employés jusqu'alors. En même temps, la malade accepte de s'alimenter et cette reprise de l'alimentation n'amène aucun phénomène douloureux. Rapidement l'aspect de la malade change et on assiste à une amélioration étonnante avec une reprise du poids de 4 kgs en quinze jours. La malade quitte alors l'hôpital, tout traitement étant arrêté. Trois semaines plus tard, elle refait une autre crise douloureuse qui cède encore en 48 h. après avoir eu comme seul traitement de la vitamine B 12 en intraveineuse à raison de 2.000 microgrammes par 24 h. Ce traitement est continué pendant un mois et la malade depuis cette époque mène une vie normale et n'a plus représenté d'épisodes douloureux.

14ème Observation

Madame CH... 42 ans, subit en Novembre 1953 une gastrectomie type Polya pour ulcère de la petite courbure. Les suites opératoires immédiates sont bonnes, mais quinze jours après la sortie apparaît une diarrhée post-prandiale importante amenant une perte de poids inquiétante. Différents traitements médicaux sont alors essayés sans résultat appréciable, seul le bacille lactique lui procure de courtes rémissions.

Au mois de Mars 1954 on pratique une anastomose au pied de l'anse, une radiographie ayant montré que le transit ne se faisait peut-être pas dans des conditions absolument satisfaisantes. Cette seconde intervention n'est suivie que d'un arrêt transitoire des troubles antérieurs.

En Juin 1954, l'état général de la malade est mauvais et la diarrhée post-prandiale existe toujours. Un traitement par la vitamine B 12 à raison de 2.000 microgrammes par 24 h. en intramusculaire est alors commencé. On obtient un résultat étonnant: la diarrhée disparaît au bout de trois jours et la malade commence à s'alimenter d'une façon plus substantielle et ceci sans incident. En trente jours, l'augmentation de poids est de 9 kgs et depuis cette date, cette malade a repris une vie pratiquement normale. A l'heure actuelle, elle reçoit encore 4.000 microgrammes de vitamine B 12 par mois.

C O N C L U S I O N S

Dans cette seconde partie nous avons étudié, avant de présenter les observations, les propriétés anabolisantes protidiques, lipotropes et neurotrophiques de la vitamine B 12. Il est évident que mêmes prises séparément chacune d'entre elles peut être d'un très grand intérêt dans le domaine biologique chirurgical. Chez les éthyliques ces trois propriétés conjuguées ont manifestement un rôle électif. En effet, la vitamine B 12 semble jouer un rôle de premier ordre dans le traitement de la crise de delirium tremens et en même temps son action hépatophile influence favorablement le terrain éthylique permettant souvent aux malades de faire les frais d'une intervention qu'ils ne semblaient pas capables de supporter à leur entrée.

De ces observations on a pu déduire un certain nombre de conclusions que nous allons étudier successivement et qui sont:

- le mode d'administration,
- les doses,
- les résultats.

Modes d'administration:

Nous avons employé la voie intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, orale et l'application locale. Nous disons tout de suite que ce sont les voies parentérales qui nous ont semblé être de beaucoup les meilleures.

Voie intraveineuse: Il nous a semblé logique d'utiliser cette voie tout particulièrement au cours des crises de delirium tremens. En effet, elle peut avoir une rapidité d'action qu'on ne peut obtenir en utilisant les autres voies.

Au début, nous avons pris la précaution d'injecter la vitamine à un rythme très lent et diluée dans du sérum physiologique. Par cette méthode l'innocuité est absolue. Très rapidement d'ailleurs, les difficultés rencontrées pour l'injection intraveineuse chez de tels malades, jointes au fait que nous n'avions relevé aucune espèce d'incidents, ont fait que le produit a été injecté sous la forme de solutions présentées dans le commerce et sans aucune précaution quant au rythme ou au moment de l'injection. Dans ces conditions, la vitamine B 12 s'est montrée dépourvue de toute espèce de toxicité même aux doses les plus élevées. Il n'a jamais été constaté le moindre incident local ou général. Aussi actuellement utilisons-nous cette voie sans aucune restriction et d'autant plus facilement que l'état

du malade réclame une thérapeutique urgente.

Voie intramusculaire: Une fois la période d'urgence révolue, nous avons employé la voie intramusculaire ou sous-cutanée pour des raisons d'ordre pharmacodynamique. En effet, par cette méthode l'imprégnation de l'organisme est plus progressive et vraisemblablement l'utilisation du produit injecté se fait avec un rendement meilleur. En outre, cette voie a l'avantage de pouvoir être utilisée commodément et en toutes conditions.

Voie orale: Il est évident que la commodité de cette voie mérite qu'elle soit employée chaque fois que cela est possible. Nous l'avons assez peu utilisée. Cependant, chez trois ou quatre malades, durant des périodes de 10 à 15 jours au cours des traitements prolongés, la vitamine B 12 a été utilisée par voie buccale. Il nous est apparu, d'une façon suffisamment nette pour que nous l'abandonnions, que cette voie était beaucoup moins efficace chez les alcooliques. Si d'ailleurs, on admet que chez ces malades il existe une carence vitaminique B par défaut d'apport et surtout par défaut d'absorption, du fait du mauvais état des muqueuses digestives, cette manière d'agir est à priori illogique. Peut-être en employant des doses beaucoup plus considérables, aurions-nous obtenu des résultats comparables à ceux obtenus par voie parentérale, mais dans ces conditions la voie orale bien que commode perd beaucoup de son intérêt. Par contre, il est logique de l'employer chez les malades présentant un tractus digestif sain et un transit normal.

Application locale: Au cours de nos observations, nous ne faisons mention que d'un cas où cette méthode a été employée. Chez deux autres brûlés, une femme de 72 ans et un jeune enfant de 3 ans, cette voie nous a semblé non seulement infructueuse, mais néfaste. Après 4 ou 5 jours de ce traitement les plaies se creusent et prennent un aspect atone. Peut-être une autre méthode d'application locale, telle qu'une dilution plus grande ou une inclusion dans une pommade pourrait donner quelques résultats.

Doses employées:

Les doses employées ont varié entre 1000 et 5000 microgrammes par 24 heures, en une ou plusieurs fois. L'opinion que nous nous sommes faite quant à la quantité et à la modalité est la suivante:

2000 microgrammes par 24 h., à la phase aiguë, semble être une dose suffisante. Par la suite la dose maintenant classique de 1000 microgrammes par 24 h. est la plus couramment utilisée. Il nous a semblé en effet que 5000 microgrammes par jour ne donnaient pas de résultats sensiblement meilleurs qu'une quantité deux fois moindre.

La durée du traitement est assez difficile à préciser. Néanmoins, il semble que des cures de deux à trois semaines suivies d'une même période de repos sont, tout en étant beaucoup plus économiques, aussi efficaces que l'administration continue. D'ailleurs,

seul le prix de revient du traitement doit pousser à limiter les doses car il n'a jamais été constaté de phénomènes d'intolérance, d'accoutumance ou de surdosage.

Résultats obtenus:

Il est un peu arbitraire de séparer l'action neurotrophique de l'action anabolique protidique et lipidique. En effet, comme on le verra plus loin, les effets bénéfiques de la vitamine B12 semblent tous relever de sa puissante action métabolique générale. Pratiquement, la plupart de ses propriétés peuvent donc être résumées par le terme: "Anabolisme". Néanmoins du point de vue clinique il est nécessaire d'étudier d'abord son action au cours de la crise de delirium tremens puis ses propriétés d'anabolisme protidique et lipidique.

1°) Delirium tremens

Dans quelques cas cette vitamine a été employée seule, mais le plus souvent on a utilisé le schéma thérapeutique suivant pour 24 h.

- Vitamine B 12: 2 à 5.000 microgrammes
- Strychnine: 10 à 20 mg
- Vitamine B 1: 100 mg
- Alcool hépatisé intraveineux: 20 cc
- Sédatifs: Chlorpromazine et chloral
- Antibiotiques
- Tonicardiaques.

On ne peut que constater immédiatement la facilité et l'innocuité d'un tel traitement: en effet, les médicaments nécessitant une surveillance ou une prudence spéciale, tels la strychnine ou la chlorpromazine, sont employés à des doses qui ne sauraient être dangereuses ou même provoquer des incidents chez cette catégorie de malades. Il s'agit là d'un point particulièrement intéressant dans un service où malgré la fréquence de tels accidents, le personnel dont on dispose n'est pas néanmoins un personnel spécialisé.

Après cette première notion de facilité thérapeutique, se pose la question de l'efficacité. Dans ce domaine particulier des délires éthyliques il est difficile, surtout avec un si petit nombre de cas, de faire la part exacte d'une thérapeutique. En effet, la limite entre délires alcooliques subaigus qui peuvent guérir spontanément, et véritables crises de delirium tremens, affections infiniment plus graves, est difficile à préciser. Néanmoins, les critères que nous avons donnés, sans être peut-être formels, font la preuve d'une atteinte très grave. Or, l'évolution toujours semblable a été favorable dans tous les cas et ceci très rapidement. Il s'agit peut-être d'une série heureuse, mais la comparaison avec les résultats obtenus antérieurement dans un service où la même thérapeutique, à l'exception de la vitamine B 12, était employée, nous a persuadé de son efficacité. Différents points doivent être tout particulièrement

soulignés:

- Durée de la crise,
- Absence de rechute,
- Evolution ultérieure favorable.

Durée de la crise: Elle a été en moyenne de trois à quatre jours et dans tous les cas les différents symptômes ont entièrement disparu en 6 à 7 jours. De plus, après 48 h. de traitement l'évolution générale nous a toujours permis de porter un pronostic immédiat favorable. A notre avis, deux faits revêtent une importance primordiale dans cette évolution: la reprise de l'alimentation vers le 3ème jour,

- l'atténuation rapide puis la
disparition en deux à trois jours de l'excitation psycho-motrice.

En effet, la disparition de l'excitation psycho-motrice empêche un catabolisme trop important que de tels malades ne peuvent souvent supporter. Certes, d'autres thérapeutiques peuvent donner ce résultat, tels les barbituriques ou la chlorpromazine. Les premiers ont l'inconvénient d'avoir en plus de leur action sédative le même rôle toxique que l'alcool, surtout pour des doses que nécessite une telle affection. Le second ne présente pas ce désavantage, mais il est quelquefois d'un emploi délicat surtout à hautes doses, chez des malades agités. Nous avons employé ces produits en même temps que la vitamine B 12 mais comme nous l'avons dit plus haut, en quantité qui ne saurait être dangereuse ni sans doute d'ailleurs très efficace. Actuellement nous n'employons les barbituriques qu'à titre exceptionnel; la chlorpromazine est utilisée plus couramment mais uniquement à des doses allant de 25 à 50 mg.

La reprise rapide de l'alimentation vient s'ajouter à la disparition de l'agitation. Il en résulte un bilan favorable du métabolisme général et en particulier protidique qui a, sans nul doute, une action favorable sur l'évolution de la crise. Cette reprise de l'appétit est en effet un repère important: il marque la fin de l'accès aigu et le début de l'amélioration de l'état général qui va se poursuivre par la suite.

Absence de rechute: Nous n'avons jamais constaté de rechute. Or, certains de ces malades ont subi une intervention peu de temps après la première crise sans donner la moindre inquiétude. D'autres malades, éthyliques certains, chez lesquels on aurait pu craindre l'apparition d'une crise de delirium tremens à l'occasion de la plus petite intervention, n'ont donné aucun souci quand on a pu les soumettre à la thérapeutique vitaminique deux ou trois jours avant de les opérer. Cette absence de rechute et cette prévention probable prouvent encore l'efficacité d'une telle thérapeutique.

Avant d'étudier l'évolution ultérieure une question importante peut se poser: la rapidité d'action de la vitamine B 12 est-elle suffisante pour légitimer le rôle qu'on lui attribue au

cours de ces accidents aigus ? On peut répondre par l'affirmative car nombreux sont les exemples d'action rapide de cette vitamine notamment dans le domaine neurologique: entre autres il suffit de 24 h. pour obtenir la sédation des douleurs de la névralgie faciale par la vitamine B 12 en injection. Récemment, Leroy a montré que cette vitamine manifestait son action au bout de 24 à 48 h. sur les phénomènes sensitifs de la poliomyélite. La rapidité d'action de cette vitamine ne peut donc être mise en doute et quant à son mécanisme, tous les auteurs sont d'accord pour lui attribuer un rôle anabolique en agissant dans la synthèse de l'acide nucléique, de la myéline et des cérébrosides.

2°) Evolution ultérieure: Action métabolique

Après l'accès aigu l'état général ne cesse de s'améliorer. Cliniquement, cette action est évidente et aboutit souvent à un résultat final remarquable. Parallèlement à l'atténuation ou même à la disparition des signes d'imprégnation éthylique, on constate la reprise de l'alimentation et la reprise de poids témoignant non seulement d'une bonne absorption, mais aussi d'une bonne utilisation des aliments. Cette action anabolique générale se manifeste non seulement chez les alcooliques, mais d'une façon plus large chez tous les dénutris. Elle semble surtout intéressante chez les hépatiques, les malades présentant une insuffisance pancréatique et chez les gastrectomisés. Quoi qu'il en soit, l'amélioration est non seulement clinique mais aussi biologique. Pour suivre cette évolution biologique nous avons retenu comme examen de base:

- protides totaux,
- sérine,
- globuline,
- rapport sérine-globuline,
- cholestérol total,
- cholestérol estérifié,
- rapport cholestérol estérifié-total.

Si les tests retenus sont peu nombreux et simples, ils ont l'avantage d'être admis par tout le monde et d'avoir ainsi une valeur évolutive indiscutable. En outre, l'homogénéité des chiffres obtenus et leur modification parallèle à la clinique, nous ont semblé suffisants pour que nous ne recherchions pas d'autres examens plus délicats et aussi d'interprétation plus discutable.

Sur le plan quantitatif: les malades en état d'hypoprotéïnémie ont été constamment améliorés, le taux des protides totaux revenant à la normale en 10 à 15 jours. Les variations du taux du cholestérol total ne peuvent être systématisées. En effet, chez le même malade nous avons souvent remarqué au cours de l'évolution une fluctuation importante de ce taux.

Sur le plan qualitatif: les résultats sont extrêmement intéressants. Nous avons remarqué d'une façon constante l'augmentation progressive du rapport sérine-globuline. Partant quelquefois de chiffres extrêmement bas (0,39) il atteint en un temps variable et souvent relativement court, un taux voisin de la normale. Il est évident que cette remontée du rapport entre les sérines et les globulines témoigne d'une amélioration extrêmement importante du bilan protidique et aussi de la suffisance hépatique.

L'évolution du coefficient d'estérification du cholestérol suit une courbe évolutive identique au rapport précédent. On peut même dire que cette évolution est plus régulière et elle est absolument superposable d'un cas à l'autre. Il est inutile d'insister davantage sur ce résultat, les chiffres donnés étant suffisamment évocateurs.

Au terme de l'étude de ces trois propriétés:

- anabolisme protidique,
- facteur lipotrope,
- facteur neurotrophique,

auxquelles on doit ajouter l'action de stimulation érythropoïétique, on ne peut manquer de conclure au grand intérêt de cette thérapeutique en chirurgie. En effet, ce sont là trois actions qui, en maintes occasions, permettront de préparer convenablement un organisme à l'intervention chirurgicale. Elles permettront d'atteindre trois points primordiaux en biologie chirurgicale:

- correction de la formule sanguine,
- métabolisme des protides,
- métabolisme des lipides.

De ces trois propriétés de base découlent nombre d'actions trophiques en particulier hépatiques et neurologiques qui ne peuvent avoir qu'une influence heureuse non seulement sur la préparation, mais aussi sur l'intervention elle-même et ses suites.

S'il fallait résumer les propriétés de cette vitamine en un mot, nous dirions volontiers: "ANABOLISME".

C O N C L U S I O N S G E N E R A L E S

Découverte en 1948 et primitivement employée dans l'anémie d'Addison-Biermer avec des résultats spectaculaires, la vitamine B 12 a vu son champ d'applications s'étendre rapidement par l'emploi usuel de doses importantes.

1°) Elle stimule l'érythropoïèse en dehors de l'anémie de Biermer. Par cette action, elle permet à des malades présentant des degrés d'anémie divers, d'origine infectieuse, post-hémorragique, ou protéinoprive, de récupérer rapidement un potentiel globulaire suffisant pour l'intervention ou permettant une guérison qui sans elle serait plus longue et plus tourmentée. Cette action se fait par l'intermédiaire de la propriété anabolisante de la vitamine B 12, propriété qui a d'autres répercussions plus générales.

2°) Propriétés métaboliques

Elle stimule l'anabolisme protidique, grâce à une absorption plus importante et à une utilisation meilleure. Ceci est démontré, cliniquement par l'augmentation de l'appétit, l'augmentation de poids et l'amélioration rapide et souvent importante de l'état général, biologiquement par une augmentation du taux des protides totaux si celui-ci est bas et surtout par une tendance à la normalisation du rapport sérine-globuline même dans les cas où celui-ci est abaissé dans des proportions considérables.

De même: le métabolisme des lipides est amélioré comme le montre l'augmentation progressive et constante vers un chiffre normal du coefficient d'estérification du cholestérol.

3°) Traitement de la crise de delirium tremens

Par le même mécanisme anabolique la vitamine B 12 nous a semblé jouer un rôle de premier plan dans le traitement de la crise de delirium tremens. A cette efficacité certaine s'ajoutent une facilité et une innocuité absolues qui en font un traitement applicable à tous les cas.

Stimulation de l'hématopoïèse, anabolisme protidique et lipidique, action neurotrophique, constituent autant de propriétés qui même prises séparément sont d'un grand intérêt dans le domaine chirurgical. Considérées dans leur ensemble, elles se

renforcent, représentant une thérapeutique de premier plan chez les alcooliques.

C'est dire tout le bénéfice que peut tirer le chirurgien de l'emploi de la vitamine B 12 à haute dose.

VU:

Le Doyen
L. BINET

VU:

Le Président de Thèse
SENEQUE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER:

Le Recteur de l'Académie de Paris

SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E

BIDAULT

Activité de la vitamine B 12 par voie orale chez l'enfant en tant que facteur de croissance.

Le Concours Médical, 44, 3 Nov. 1951, p. 3673-3674.

BILSKY-PASQUIER G. et GARNIER J.

La vitamine B 12 à dose massive en thérapeutique (1000 gammas par injection).

J. Méd. Chir. Prat. Avril 1954, 125, n° spécial, 242-272 (Bibliographie).

BOINEAU et CABROL Melle.

La vitamine B 12 per os comme facteur de croissance chez l'enfant.

J. Méd. Bordeaux, Avril 1953, 130, n° 4, 595-596.

CAMPBELL R.E. et PRUITT F.W.

La vitamine B 12 dans le traitement des hépatites à virus.

American Journal of the Medical Sciences, 224, Sept. 1952, p. 252.

CAEN J.

La vitamine B 12 facteur de nutrition.

Vie Méd. Mai 1954, 77-82 (Bibliogr.)

CARRIE.

La vitamine B 12 à haute dose et l'éthylisme chronique.

Journ. de Méd. et Chir. Prat. 1954, t. 125, 15/9, p. 611-613.

CHEVALLIER P.

Excellence des très hautes doses de la vitamine B 12.

Sem. Hôp. Paris, 14/6/1953, 29, n° 39, p. 1953-1957 (Bibliographie).

ESCUDERO V.P.

Expérience personnelle avec le traitement massif par la vitamine B 12.

Internat. Méd. Dig. Juillet 1954, 65, n° 1, 23-25.

FEROND.

Premiers essais de thérapie antinévralgique et antinévritique par la vitamine B 12 à hautes doses.

Rev. du Rhum. n° 2, Févr. 1953, Bruxelles.

GLASS G.B.J., BOYD L.J., STEPHANSON L.

Absorption intestinale de la vitamine B 12 chez l'homme.

Science, 9 Juillet 1954, 120, n° 3106, 74-75 (Bibliogr.).

HALSETD J.A., GASSTER M. et DRENICK E.J.

L'absorption de vitamine B 12 radioactive après gastrectomie totale.

New-England J. Med. 29 Juil. 1954, 251, n° 5, 161-168 (Bibliographie).

HARVIER, CLAISSE et CARAMANIAN.

Syndrome neuroanémique grave non Biermérien. Guérison spectaculaire par la vitamine B 12.

Soc. Méd. Hôp. Paris, séance du 30/6/1950.

JERZY GLASS G.B., BOYD L.J. et STEPHANSON L.

L'absorption intestinale de vitamine B 12 chez les êtres humains telle qu'elle ressort par la technique des isotopes.

Proc. Soc. Exper. Biol. Med. Juillet 1954, 86, n° 3, 522-526 (Bibliographie).

LANIER M.

Des indications de la vitamine B 12 à 1000 gammas.

Journ. Méd. Chir. prat. 1953, t. 124, 15/9, p. 280-284.

LE GOARANT DE TROMELIN.

Enquête sur la vitamine B 12.

La Vie Médicale, Févr. 1951.

LEREBoullet et PLUVINAGE.

L'utilisation en neurologie des doses massives de vitamine B 12 (1000 gammas par injection).

Sem. Hôp. Paris, 6 Juin 1953, 29, n° 37, 1849-1854.

MENOF.

Vitamine B 12 in polyneuritis, fatty degeneration and pernicious anaemia.

South African Med. Journ. Cape Town 25, 9 June 1951.

MEITES et PENG.

Prévention par la vitamine B 12 de l'action catabolique protéinique de la cortisone.

Proc. Soc. Exper. Biol. Med. Février 1954, 85, n° 2, 341-344.

MONSUS.

La vitamine B 12 à haute dose en neurologie.

Sem. Hôp. n° 43, 30 Juin 1953.

MONSUS.

La vitamine B 12 mille per os en chirurgie.

Sem. Hôp. n° 44, 2 Juil. 1953.

MONSUS.

La vitamine B 12 facteur de croissance.

Sem. des Hôp. n° 46-47, 10-14 Juil. 1953.

ODIER.

La vitamine B 12.

Journées Thérapeutiques de Genève, Octobre 1951.

ROBIN.

La vitamine B 12 à 1000 gammas en neuro-psychiatrie infantile-
Premières observations.

Sem. Hôp. Paris, 1954, 22/11, n° 74-75.

ROYE.

Les vomissements post-opératoires.

Journ. Méd. et chir. prat. 1954, t. 125, 5/5, p. 323-327.

SOPHIAN et CONNOLLY.

Valeur des études hématologiques dans le diagnostic des affections hépatiques.

Am. J. Dig. dis. Févr. 1952, 19, n° 2, 44-47.

VILLELA et ABREU.

Le dosage de la vitamine B 12 pour l'essai microbiologique à l'aide d'euglena gracilis.

Hospital, Septembre 1952, 42, n° 3, 313-325.

WETZEL N.C., FARGO W.C., SMITH I.H., HELICSON J.

Nutrition reviews, 8, 139, 1950.

WOLFF R., KARLIN R., ROYER P.

Sur la résorption intestinale de la vitamine B 12 chez l'homme.

Comptes-Rendus de la Société de Biologie, CXLVI Juil. 1952, p. 1005.

WOLFF R., KARLIN R., ROYER P.

Affinité du sérum de différents sujets pour la vitamine B12.

Comptes-Rendus de la Soc. de Biologie, CXLVI Juil. 1952, p. 1007.

